



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Pharmakovigilanz

Sift Carter, R ; Russmann, S ; Stoller, R

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-69952>

Book Section

Accepted Version

Originally published at:

Sift Carter, R; Russmann, S; Stoller, R (2012). Pharmakovigilanz. In: Kullak-Ublick, G A; Siepmann, T; Kirch, W. Arzneimitteltherapie: Wirksamkeit - Sicherheit - Praktische Anwendung. Stuttgart: Thieme, 38-41.

1.3.3 Pharmakovigilanz

Rosemarie Sift Carter, Stefan Russmann und Rudolf Stoller

Pharmakovigilanz im engeren Sinn beschreibt die systematische Erfassung und Auswertung von Einzelberichten zu Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), die im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung unter therapeutischen Routinebedingungen bekannt werden und außerhalb systematischer Untersuchungen „spontan“ dokumentiert und gemeldet werden. Pharmakovigilanz hat das primäre Ziel Signale (Warnzeichen) möglicher Arzneimittel-Risiken zu erkennen, Hypothesen zu generieren und ihre weitere Abklärung zu veranlassen. Die Pharmakovigilanz ist damit das wichtigste Instrument zur frühzeitigen Erkennung und Charakterisierung von seltenen schwerwiegenden UAW.

Hingegen ist die isolierte Betrachtung von Pharmakovigilanzdaten wenig geeignet, um Arzneimittelrisiken zu quantifizieren, da sie weder zuverlässige Informationen über die tatsächliche Anzahl von UAW noch über die tatsächliche Expositionshäufigkeit in der überwachten Population liefern. Dementsprechend kommen bei der Auswertung neben deskriptiven Methoden vor allem Disproportionalitätsanalysen mit dem Ziel der Signaldetektion zur Anwendung. Diese ermöglichen den Vergleich der Meldehäufigkeit von unterschiedlichen Nebenwirkungen zu einem Wirkstoff, oder auch der Häufigkeit einer spezifischen Nebenwirkung bei verschiedenen Wirkstoffen. Durch das Einbeziehen von Informationen zu Verkaufszahlen und Abschätzungen des Verhältnisses von gemeldeten zu nicht gemeldeten UAW können zudem zumindest erste ungefähre Risikoschätzungen unternommen werden.

Aufbau und Vernetzung von Pharmakovigilanzsystemen

Grundlage der Spontanmeldesysteme ist die Meldung durch Medizinalpersonen. Laut der Musterberufsordnung für Ärzte in Deutschland sollen Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdAe) gemeldet werden. Daneben besteht die Möglichkeit, an die zuständigen Bundesbehörden wie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für Sera, Impfstoffe, Testallergene und Blutprodukte, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für alle übrigen Humanarzneimittel und Medizinprodukte, oder die pharmazeutischen Unternehmen zu melden. Letztere haben ihrerseits die Pflicht, alle erhaltenen Berichte über

schwerwiegende oder unbekannte Nebenwirkungen an die zuständige Bundesbehörde weiterzuleiten. Die Bundesbehörden haben dann die Aufgabe, die tatsächlichen und potentiellen Risiken die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten zentral zu erfassen, zu analysieren und gegebenenfalls notwendige Maßnahmen zu initiieren und zu koordinieren. International sind die Spontanmeldesysteme verschiedener Länder zu einem weltweiten Pharmakovigilanznetzwerk zusammengeschlossen, dessen Zentrum das WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring in Uppsala, Schweden, ist. Vor allem in der dort vorhandenen Datenbank weltweit gemeldeter UAW werden auch kontinuierlich systematische Disproportionalitätsanalysen durchgeführt, und es hat auch die wichtige Funktion eines weltweiten Kommunikationszentrums der Arzneimittelsicherheit. Um die in den Meldungen enthaltenen Informationen und deren Qualität zu vereinheitlichen hat das Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) entsprechende Kriterien erarbeitet. Die darauf basierenden verschiedenen national und international verwendeten Meldeformulare (siehe **Abbildung 1**) stimmen inhaltlich im wesentlichen überein und können in standardisiertem Format (ICH-E2b) elektronisch ausgetauscht werden.

Meldekriterien

Von entscheidender Bedeutung für Spontanmeldesysteme ist, dass bereits Verdachtsfälle gemeldet werden. Da nicht alle UAW gemeldet werden können sollten solche von besonderem Interesse prioritär behandelt werden. Dies sind:

- **Schwerwiegende UAW**

Eine UAW wird als schwerwiegend ("serious") eingestuft wenn sie lebensbedrohend oder tödlich ist, zu einer stationären Behandlung oder zur Verlängerung einer solchen führt, bleibende Schäden verursacht, Missbildungen hervorruft, oder aus anderen Gründen im Einzelfall medizinisch besonders bedeutsam ist.

- **Bisher unbekannte UAW**

- **UAW bei neu zugelassenen Arzneimitteln**

Insbesondere während der ersten 5 Jahre nach Marktzulassung.

- **UAW bei Kindern**

Viele Arzneimittel sind bei Kindern kaum systematisch untersucht, das Sicherheitsprofil kann aber von dem bei Erwachsenen abweichen.

- **UAW bei Anwendung außerhalb der Zulassung (Off-label use)**

Eine solche Anwendung wurde nicht in klinischen Zulassungsstudien untersucht, so dass auch mögliche Risiken nicht ausreichend bekannt sind.

- **Spätfolgen**

UAW die erst nach längerer Anwendung oder nach Absetzen eines Medikamentes auftreten

- **Unerwartete Häufungen einer bestimmten UAW**

Dahinter können sich systematische Anwendungsfehler oder Qualitätsmängel wie Chargenprobleme verbergen.

Kausalitätsbeurteilung

Ein wesentlicher Bestandteil der Bearbeitung von UAW-Meldungen in Pharmakovigilanzsystemen ist die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen der Einnahme eines Medikamentes und des beobachteten unerwünschten Ereignisses. Diese beruht auf folgenden Kriterien:

- **Zeitlicher Zusammenhang**

Dieser ist vor allem bei kurzer Latenzzeit oft der erste und wichtigste Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang.

- **Dechallenge und Rechallenge**

Beschreibt eine Verbesserung nach Absetzen respektive ein erneutes Auftreten bei wiederholter Einnahme.

- **Ausschluss anderer Ursachen**

Eine möglichst umfangreiche differentialdiagnostische Abklärung ist wichtig, da UAW letztendlich oft unspezifisch und damit eine Ausschlussdiagnose sind.

- **Pathophysiologische Plausibilität**

Entsprechende Überlegungen sind sowohl bezüglich der Kausalität als auch des Mechanismus von Interesse.

- **Vorhandensein bekannter Risikofaktoren**

Falls Risikofaktoren bekannt sind kann deren Vorhandensein ein zusätzlicher Hinweis für eine UAW sein.

- **Spezifische diagnostische Evidenz**

Eine spezifische Diagnostik für UAW ist selten möglich, bei positivem Befund aber ein zuverlässiger Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang.

Diese Kriterien werden auch als fallbezogene oder „intrinsische Evidenz“ bezeichnet. Zudem wird auch noch die „extrinsische Evidenz“ berücksichtigt, also Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang durch gut dokumentierte vergleichbare Einzelfälle mit hoher

Wahrscheinlichkeit in der Literatur oder Pharmakovigilanzdatenbanken sowie durch systematische klinische oder epidemiologische Studien.

Die abschliessende Beurteilung auf Basis dieser Kriterien erfolgt dann semiquantitativ etwa nach Kriterien der WHO in folgende Kategorien: „sicher“, „wahrscheinlich“, „möglich“, „unwahrscheinlich“ und „nicht beurteilbar“.

Abb. 1. Meldeformular der AkdAe zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen
(Download im Internet unter www.akdae.de)

pdf anbei